Aus der Universitäts-Hautklinik Marburg-Lahn
Direktor: Prof. Dr. A. Ruete

Experimentelle Untersuchungen am Meerschweinchen über den Einfluß der anaphylaktischen und Histaminreaktion auf Fraktionen der Serumglobuline

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der

Gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Wilm-Eggo Zopfs
aus Papenburg-Ems

Marburg 1939

Druck: D. H. Zopfs & Sohn, GmbH., Buchdruckerei, Leer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 27. 9. 39.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: *Prof. Dr. A. Ruete.*

Anlaß für unsere Studien waren wiederholte Hinweise auf die Bedeutung der Globuline für die allergische Reaktionsbereitschaft. Zu einem Teil soll die Arbeit dazu beitragen, die Frage zu klären, ob die vermehrten Globuline tatsächlich als Träger der hyperergischen Reaktionslage anzusprechen sind *(Hochwald)*, oder ob ihre Vermehrung nur eine Folge von hyperergischen bezw. allergischen Reaktionen kleinsten Ausmaßes ist. Wir glaubten, dieser Frage näher zu kommen, wenn wir die Beeinflussung der Serumglobuline des Meerschweinchens durch Sensibilisierung, subletalen anaphylaktischen, Histaminshock und chronische Histaminvergiftung prüften.

Derartige Untersuchungen sind bereits durchgeführt worden, so z. B. von *Morioka*, der sogar die Aenderung der Eiweißkörperverteilung differenzierte, je nachdem, ob es sich um einen anaphylaktischen oder Histaminshock handelte. So gibt er an, daß man im Histaminshock eine Abnahme besonders des Gesamteiweißes und des Albumins findet, während beim anaphylaktischen Shock nur das Albumin abnimmt, das Gesamteiweiß wenig, das Globulin dagegen ausgesprochen zunimmt.

Während dieser Autor und neben ihm zahlreiche andere Untersucher ausschließlich das Gesamtglobulin verfolgten, interessierte uns namentlich die bei 46% Sättigung ausfallende Fraktion, die nach Untersuchungen von *Albus* und *Uebemann* sowohl beim latenten, als auch beim manifesten Allergiker besonders betont ist. Wir versuchten daher durch fraktioniertes Ausfällen mit Ammonsulfat über die Globulinverteilung Aufschluß zu erhalten und bedienten uns dabei der von *Albus* ausgearbeiteten Methode (abgeänderte Methode von *Plötner*).

Methodik.

Die Methode beruht im Prinzip darauf, daß die Serumglobuline bei einer Serumverdünnung 1 : 1000 in vier verschiedenen Ammonsulfatsättigungsstufen (50-, 46-, 42-, 38%ige Sättigung) ausgefällt werden und die dabei entstehenden Trübungen mit dem Nephelometer in Verbindung mit dem Pulfrich-Stufenphotometer von Zeiss gemessen werden. Für Einzelheiten verweisen wir auf die Arbeit von *Uebemann*. Zum Verständnis der nachfolgenden Tabellen sei erwähnt, daß die relativen Globulintrübwerte jedes Sättigungsgrades durch den prozentualen Eiweißgehalt des Serums (erhoben mit dem Eintauchrefraktometer von Zeiss) unter Benutzung der Reiss-Alder'schen Tabelle dividiert wurden. Diese Quotienten wurden für jedes Tier niedergelegt und in Tabellen für jede Versuchsgruppe zusammengefaßt.

Versuchsanordnung.

Nach dieser Methode untersuchten wir fünf Serien zu je 10 Meerschweinchen beiderlei Geschlechts im Gewicht von 200—300 g.

1. Serie:

Nach Blutentnahme sensibilisiert mit 2 mal 0,1 ccm Pferdeserum im Abstand von 3 Tagen intraperitoneal. 2. Blutentnahme 21 Tage nach der ersten Entnahme.

2. Serie:

Nach Blutentnahme sensibilisiert mit 2 mal 0,1 ccm Pferdeserum im Abstand von 3 Tagen intraperitoneal. Am 21. Tage Shockauslösung mit 2 ccm Pferdeserum intraperitoneal. Nach Abklingen der akuten Shocksymptome 2. Blutentnahme.

3. Serie:

Blutentnahme; 21 Tage später 4 mg Histamin intraperitoneal. Nach Abklingen der akuten Shocksymptome 2. Blutentnahme.

4. Serie:

Blutentnahme; anschließend jeden 2. Tag 1 mg Histamin intraperitoneal. Am 21. Tag 2. Blutentnahme.

5. Serie (Kontrolle):

Blutentnahme. Nach 21 Tagen 2. Entnahme.

Bemerkungen zur Versuchsanordnung:

Die Kontrolltiere wurden gleichlaufend mit den anderen Tieren untersucht. Sämtliche Tiere wurden in gleicher Weise ernährt. Die subletale shockauslösende Histamindosis von 4 mg wurde in Vorversuchen ermittelt, ebenso die mehrmaligen kleinen Histamindosen, die ohne sichtbare Reaktion vertragen werden sollten. Die Blutentnahme erfolgte durch Herzpunktion mittels trockener Kanüle und Spritze.

Ergebnis und Beurteilung:

Wir bringen die Ergebnisse entsprechend den 5 Serien fortlaufend als Tabellen (I—V). Für jedes Tier besagt die erste horizontale Spalte die Globulin-Eiweißquotienten der 1. Untersuchung, die zweite horizontale Spalte die Quotienten der 2. Untersuchung. Am Fuße jeder Tabelle sind jeweils die Mittelwerte beider Untersuchungen errechnet. D bedeutet die Differenz zwischen der 1. und der 2. Untersuchung und zeigt je nach den Vorzeichen die stattgefundene Erhöhung (+) oder die Erniedrigung (—) der Globuline an.

Tier-Nr.	Serum-Eiweiß-%	Rel. Glob. Trübwert Serumeiweiß-% 50%	46%	42%	38%	Bem.
1	4,66	6,57	4,55	1,48	1,20	schwanger
	4,45	8,41	6,03	2,34	1,51	
2	4,52	7,66	4,74	1,53	1,17	
	4,21	7,25	4,57	1,93	1,47	
3	4,28	6,52	4,46	1,62	1,22	
	4,38	6,62	4,68	1,81	1,42	
4	4,62	5,98	4,27	1,47	1,10	
	4,45	5,85	4,25	1,69	1,24	
5	3,80	5,56	4,06	1,53	1,18	
	4,30	5,90	4,25	1,79	1,31	
6	4,42	7,04	4,50	1,49	1,06	
	4,28	7,17	4,64	1,71	1,17	
7	4,51	7,18	4,60	1,51	1,06	
	4,81	7,38	4,90	1,72	1,16	
8	4,51	6,43	4,11	1,42	0,91	verendet
	—	—	—	—	—	
9	4,75	6,74	4,67	1,79	1,37	
	4,38	6,58	5,14	2,10	1,49	
10	4,21	6,98	4,63	1,78	1,28	
	4,60	7,46	4,95	2,09	1,63	
Mittelwerte		6,69	4,50	1,58	1,18	
		6,95	4,82	1,91	1,38	
D		+0,26	+0,32	+0,33	+0,20	

Tabelle I. Sensibilisierung.

Tier-Nr.	Serum-Eiweiß-%	Rel. Glob. Trübwert Serumeiweiß-% 50%	46%	42%	38%	Bem.
1	4,52	7,66	4,74	1,53	1,17	
	5,84	6,75	4,63	1,35	0,93	
2	4,28	6,52	4,46	1,62	1,22	
	4,40	5,96	4,09	1,32	0,89	
3	4,62	5,98	4,27	1,47	1,10	
	4,98	5,82	4,02	1,27	1,00	
4	4,23	7,00	5,13	1,70	1,32	
	4,89	5,57	3,87	1,27	0,74	
5	4,56	6,06	4,43	1,23	0,94	
	4,20	4,41	3,76	1,08	0,83	
6	4,44	6,16	4,53	1,31	0,92	
	3,56	5,08	3,80	1,21	0,87	
7	4,90	6,21	5,23	1,45	0,96	
	3,98	5,71	4,23	1,33	0,88	
8	3,81	6,38	4,47	1,55	1,21	
	3,85	5,67	3,25	1,38	0,94	
9	3,85	5,35	3,72	1,61	1,14	
	4,22	5,41	3,18	1,26	1,04	
10	4,17	6,82	5,62	1,90	1,80	
	3,71	6,37	4,40	1,76	1,24	
Mittelwerte		6,41	4,66	1,54	1,18	
		5,68	3,93	1,32	0,94	
D		−0,73	−0,73	−0,22	−0,24	

Tabelle II. Anaphylaktischer Shock.

Tier-Nr.	Serum-Eiweiß-%	Rel. Glob. Trübwert Serumeiweiß-% 50%	46%	42%	38%	Bem.
1	4,75	5,96	4,93	1,81	1,09	
	4,57	6,10	3,58	1,51	1,07	
2	4,50	6,36	4,47	1,53	1,04	
	4,80	6,28	3,71	1,45	0,96	
3	4,71	6,63	4,73	1,57	1,06	
	4,77	6,50	4,38	0,97	0,86	
4	4,91	8,38	4,85	1,49	1,12	schwanger
	4,48	6,24	3,36	1,32	0,87	
5	4,59	5,88	3,97	1,54	1,15	
	3,86	5,33	3,34	1,22	0,96	
6	5,65	8,22	5,06	2,18	1,31	schwanger
	5,78	7,10	4,51	1,91	1,02	
7	4,66	6,12	4,30	1,42	1,14	
	3,90	6,00	4,04	1,33	1,08	
8	5,77	7,28	4,61	2,06	1,18	
	4,50	6,61	3,56	1,55	1,04	
9	4,72	5,89	4,36	1,84	1,16	
	4,32	5,70	4,17	1,76	1,04	
10	5,11	6,44	4,30	1,33	1,08	
	4,28	6,04	4,04	1,26	1,02	
Mittelwerte		6,72	4,56	1,68	1,13	
		6,19	3,87	1,43	0,99	
D		−0,53	−0,69	−0,25	−0,14	

Tabelle III. Histaminshock.

Tier-Nr.	Serum-Eiweiß-%	Rel. Glob. Trübwert Serumeiweiß-% 50%	46%	42%	38%	Bem.
1	4,88	5 73	3,67	1,17	0,89	
	3,68	8,22	4,55	1,60	0,98	
2	4,61	5,69	3,34	0,91	0,82	
	4,75	7,70	4,15	1,49	0 99	
3	5,36	5,26	2,92	0,78	0,75	
	4,83	8,33	4,59	1,68	1,08	
4	5,38	5,70	3,59	0,97	0,82	
	4,75	6,89	3,73	1,16	0,92	
5	5,21	6,06	4,62	1,72	0,84	
	5,02	6,86	4,74	1,89	0,88	
6	5,33	5,82	4,03	1,12	0,67	
	5,00	6,81	4,10	1,30	0,86	
7	5,15	6,21	4,20	1,38	0,83	
	4,34	7,32	4,48	1,68	0,95	
8	4,81	5,71	3,66	1,50	0,83	
	4,35	7,71	4,99	1,54	0,99	
9	4,97	6,07	4,32	1,69	0,94	
	4,70	7,88	4,79	1,45	0,90	
10	4,98	5,70	3,94	1 28	0,84	
	5,02	6,80	4,53	1,57	0.86	
Mittelwerte		5,80	3,83	1,25	0,82	
		7,45	4,57	1,54	0,94	
D		+1,65	+0,74	+0,29	+0,12	

Tabelle IV. Chronische Histaminvergiftung.

Tier-Nr.	Serum-Eiweiß-%	Rel. Glob. Trühwert Serumeiweiß-% 50%	46%	42%	38%	Bem.
1	4,75	6 87	5,02	2,02	1,41	
	4,75	5,96	4,93	1,81	1,09	
2	5,04	7,43	5,32	2,10	1,77	
	4,32	6,39	4,13	1,48	1,04	
3	5,05	6,75	4,85	2,02	1,68	
	4,50	6,36	4,47	1,53	1,04	
4	5,40	7 28	5,87	2,78	2,26	
	4,60	7,22	4,76	1,61	0,98	
5	4,92	6,44	5,25	1,88	1,38	
	4,71	6,63	4,73	1,57	1,06	
6	4,34	6,92	4,68	1,71	1,22	schwanger
	4,62	8,08	6,02	1,91	1,23	
7	4,90	6,53	4,04	1,39	1,10	
	4,11	7,71	5,02	1,61	1,19	
8	5,07	6,63	3,92	1,48	1,20	
	4,91	8,38	4,85	1,49	1,21	
9	4,81	7,48	6,03	2,12	1,45	verendet
	—	—	—	—	—	
10	4,44	6,67	4,73	1,75	1,46	
	4,09	7,04	4,60	1,74	1,25	
Mittelwerte		6,84	4,86	1,90	1,50	
		7,09	4,83	1,66	1,11	
D		+0,25	−0,03	−0,24	−0,39	

Tabelle V. Unbehandelte Kontrollen.

Auffällig ist das Absinken der Globuline bei den unbehandelten Kontrollen (Tab. V) während des 21-tägigen Zwischenraumes. Wir wissen hierfür zunächst noch keine Erklärung. Möglicherweise könnten jahreszeitliche Einflüsse, etwa Umstellung auf vitaminreichere Ernährung, hier mitspielen; die Untersuchungen wurden nämlich März/April 1939 durchgeführt.

Dieses Ergebnis bei den Kontrolltieren darf uns aber als Basis für einen Vergleich dienen, weil sowohl die Kontrollen als auch die behandelten Tiere gleichlaufend, also zur gleichen Jahreszeit, untersucht wurden.

Gegenüber den Kontrollen darf demnach der Globulinanstieg während der Sensibilisierung (Tab. I) als echt bezeichnet werden. Bemerkenswert ist das besonders krasse Ansteigen bei einem schwangeren Tier (Tier Nr. 1, Tab. I).

Um eine Aussage über das Verhalten der Globuline im anaphylaktischen Shock zu machen, müssen wir die Werte der Tab. II mit jenen der Tab. I vergleichen. Hiernach kommt es trotz des Globulinanstieges beim sensibilisierten Tier zu einem eindeutigen Absinken der Globuline im anaphylaktischen Shock.

Schwerer ist es, sich ein Urteil über die durch den Histaminshock veränderte Globulinverteilung zu bilden. Da die Histamintiere (Tab. III) nicht sensibilisiert waren, müssen wir sie den unbehandelten Kontrollen gegenüberstellen. Danach könnte allenfalls gesagt werden, daß es im Histaminshock zu einem leichten Globulinabfall gekommen ist. — Diese Feststellung sei jedoch mit allem Vorbehalt gemacht.

Erstaunlicherweise bewirkt die chronische Histaminvergiftung im Gegensatz zum akuten Histaminshock eine eindeutige und starke Erhöhung der Globuline, insbesondere der bei 50%iger Ammonsulfatsättigung ausfallenden Fraktion (Tab. IV verglichen mit Tab. V).

Eine endgültige Stellungnahme zu der Frage, ob die Veränderung der Globuline als Voraussetzung oder nur als Folge der allergischen Reaktion anzusehen ist, ermöglichen unsere Ergebnisse noch nicht. Hierzu sind weitere Untersuchungen im Gange.

Zusammenfassung.

Durch nephelometrische Globulinuntersuchungen am Meerschweinchenserum wird festgestellt:

1. Sensibilisierung bewirkt einen Anstieg der Globuline.
2. Im anaphylaktischen Shock kommt es zu einem Absinken der Globuline.
3. Das Verhalten der Globuline im Histaminshock ist unsicher (leichter Abfall).
4. Chronische Histaminvergiftung erhöht die Globuline sehr stark.

Zum Schluß sei mir gestattet, Herrn *Professor Dr. Ruete* für die freundliche Ueberlassung des Themas, sowie Herrn *Dr. med. Albus* für seine wertvollen Hinweise zu danken.

Schrifttum

Albus: (1939) unveröffentlicht

Hochwald: Klin. Wschr. I, 894 (1936)

Morioka: Mitt. Med. Acad. Kioto **7**, 703 (1923)

Plötner: Biochem. Z. **286**, 128 (1936)

Spiegel-Adolf: Die Globuline.
Verlag Theodor Steinkopf, Dresden und Leipzig 1930

Uebemann: Diss. Marburg 1929

Lebenslauf

Am 10. September 1914 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Max Zopfs und seiner Ehefrau Wilhelmine, geb. Machens, zu Papenburg Ems geboren. Nach 4-jähriger Grundschulzeit kam ich 1924 auf das Realgymnasium in Papenburg, wo ich im März 1933 die Reifeprüfung bestand. Dann begann ich in Freiburg mit dem Medizinstudium, das ich im Sommersemester 1935 unterbrach, um ein halbes Jahr im Reichsarbeitsdienst zu dienen. Im folgenden Semester nahm ich mein Studium in Marburg wieder auf und bestand dort im Februar 1936 die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester verbrachte ich in Bonn, Freiburg, Rostock und zuletzt in Marburg, wo ich am 20. Februar 1939 das medizinische Staatsexamen bestand. Vom 1. März bis 31. Mai 1939 war ich als Medizinalpraktikant an der Universitäts-Hautklinik in Marburg und bin jetzt auf der chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses in Kassel tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:

In *Freiburg:* Bohnenkamp, Büchner, Mie, von Möllendorf, Oehlkers, Schneider, Siegert.

In *Bonn:* Ceelen, Martini.

In *Rostock:* Comberg, Curschmann, Haselhorst, Kollath, Lehmann, Ruickoldt.

In *Marburg:* Becher, Dittler, Förster, Gremels, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Pfannenstiel, Ruete, Uffenorde, Versé, Wisskott und Zeiger.